



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 q, 13

Int. Cl.:

C 07 c 109/00

Gesuchsnummer:

6734/61

Anmeldungsdatum:

15. Mai 1962, 19 Uhr

Patent erteilt:

15. August 1967

Patentschrift veröffentlicht:

15. Januar 1968

HAUPTPATENT

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung von substituierten Hydrazinverbindungen

Dr. Werner Bollag, Basel, Dr. Hugo Gutmann, Reinach (Basel-Land), Dr. Balthasar Hegedüs, Binningen, Dr. Ado Kaiser, Neuallschwil, Dr. Albert Langemann, Basel, Dr. Marcel Müller, Reinach (Basel-Land), und Dr. Paul Zeller, Allschwil, sind als Erfinder genannt worden

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von substituierten Hydrazinverbindungen der allgemeinen Formel



I

in der X einen mindestens einen Azo-, Amino-, Acylamino-, Ureido-, (Alkylsulfonyl)-amino-, Guanidino-, Amidino-, Aminoalkyl-, Nitro-, (2-Methylhydrazino)-methyl-, gegebenenfalls funktionell abgewanderten Carboxyl-, Cyano-, Acyl- oder Phenyl-Substituenten tragenden Phenylrest bedeutet, der zusätzlich auch Alkyl-, Trifluormethyl-, Halogen-, gegebenenfalls verästerte oder veresterte Hydroxyl- oder gegebenenfalls verästerte Mercapto-Substituenten tragen kann. Der Acylrest kann z. B. eine Alkanoyl-, Aroyl-, Carbamoyl-, Allophanoyl-, Sulfamoyl- oder Alkylsulfonylgruppe sein.

Beispielsweise können die Substituenten des Phenylringes in der obigen Formel I folgende Bedeutung aufweisen: Primäre, sekundäre und tertiäre Aminogruppen, wie z. B. Amino, Methylamino, Dimethylamino, Diäthylamino.

Acylaminogruppen, deren Acylrest von aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Säuren gebildet wird und deren Aminogruppe primär oder sekundär ist, wie z. B. Acetylamino, Acetyl-methylamino, Pivaloylamino, Alanyl-amino, Succinimido, Benzoylamino, Phthalimido, Nicotinoylamino, Isonicotinoylamino, Methylisoxazoly-carbonylamino, Methylisoxazoly-carbonylamino; Ureidogruppen, deren Wasserstoffatome teilweise oder vollständig durch gesättigte oder ungesättigte aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische, aromatische und heterocyclische Reste substituiert sein können, die gewünschtenfalls ihrerseits wieder funktionelle Gruppen tragen, wie z. B. Methylureido, Isopropylureido; Alkylsulfonylaminogruppen, wie z. B. Methylsulfonylamino; Guanidinogruppen, deren Wasserstoffatome teilweise oder vollständig durch gesättigte oder ungesättigte aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische, aromatische und

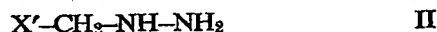
heterocyclische Reste substituiert sein können, die gewünschtenfalls ihrerseits wieder funktionelle Gruppen tragen, wie z. B. Methylguanidino, Isopropylguanidino, (Hydroxyäthyl)-guanidino; Amidinogruppen, deren Wasserstoffatome teilweise oder vollständig durch gesättigte oder ungesättigte aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische, aromatische und heterocyclische Reste substituiert sein können, die gewünschtenfalls ihrerseits wieder funktionelle Gruppen tragen, wie z. B. Methylamidino, Diisopropylamidino, Cyclopropylamidino, Phenylamidino, Benzylamidino, Isoxazolyamidino, Hydroxyäthylamidino; primäre, sekundäre und tertiäre niedere Aminoalkylgruppen, wie Aminomethyl, Aminoäthyl, Aminopropyl, Methylaminomethyl, Äthylaminoäthyl, Methylaminopropyl, Dimethylaminomethyl, Diäthylaminoäthyl, Dimethylaminopropyl; Carbamoylgruppen, deren Wasserstoffatome durch gesättigte oder ungesättigte aliphatische oder cycloaliphatische Reste, die ihrerseits wieder funktionelle Gruppen oder aromatische oder heterocyclische Reste tragen können, substituiert sein können, z. B.

N-Methylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N-Isopropylcarbamoyl, N-Isobutylcarbamoyl, N-tert. Butylcarbamoyl, N,N-Diisopropylcarbamoyl, N-tert. Amylcarbamoyl, N-tert. Octylcarbamoyl, sowie N-(Hydroxyalkyl)-carbamoyl, (wie z. B. [Hydroxyäthyl]-carbamoyl), N-(Alkylthioalkyl)-carbamoyl (wie z. B. [Methylthioäthyl]-carbamoyl), N-(Carbamoylalkyl)-carbamoyl (wie z. B. [Carbamoylmethyl]-carbamoyl), N-(Alkylsulfonylalkyl)-carbamoyl (wie z. B. [Methylsulfonyläthyl]-carbamoyl), N-(Halogenalkyl)-carbamoyl (wie z. B. [2-Chloräthyl]-carbamoyl oder [2,2,2-Trifluoräthyl]-carbamoyl), N-Alkenylcarbamoyl (wie z. B. N-Allylcarbamoyl),

N-Aralkylcarbamoyl
(wie z. B. Benzylcarbamoyl),
Furfurylcarbamoyl, N-Cycloalkylcarbamoyl
(wie z. B. N-Cyclopropylcarbamoyl),
N-(Alkylaminoalkyl)-carbamoyl
(wie z. B. [2-Methylaminoäthyl]-carbamoyl),
N-(Dialkylaminoalkyl)-carbamoyl
(wie z. B. [Diäthylaminoäthyl]-carbamoyl),
N,N-Alkylencarbamoyl
(wie z. B. N,N-Tetramethylen-carbamoyl oder
N,N-Pentamethylen-carbamoyl);

Allophanoylgruppen, deren Wasserstoffatome teilweise oder vollständig durch gesättigte oder ungesättigte aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische, aromatische und heterocyclische Reste substituiert sein können, die gewünschtenfalls ihrerseits wieder funktionelle Gruppen tragen, wie z. B. Allophanoyl, 4-Methylallophanoyl, 2-Isopropylallophanoyl; Sulfamoylgruppen, deren Wasserstoffatome durch Alkylgruppen substituiert sein können, wie z. B. Dimethylsulfamoyl; Alkylsulfonylgruppen, wie z. B. Methylsulfonyl; Acylreste von niederen Alkansäuren, wie z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, und von aromatischen Carbonsäuren, wie z. B. Benzoyl; Phenylreste, die einen der vorstehend genannten Substituenten tragen können, wie z. B. Methylhydrazinomethylphenyl, Carbamoylphenyl, Acylaminophenyl [wie z. B. 5-Methylisoxazolyl-(3)-carbonylaminophenyl], Ureidophenyl; niedere Alkylreste, wie Methyl, Äthyl, Isopropyl; Halogenatome, wie Fluor, Chlor; mit niederen Alkan-carbonsäuren, z. B. Essigsäure oder mit Benzoesäure verestertes Hydroxyl; mit niederen Alkyl-, Alkenyl- oder Aralkylgruppen veräthertes Hydroxyl, wie Methoxy, Alkyloxy, Benzoyloxy; niederes Alkylthio, wie Methylthio, Butylthio.

Diese Verbindungen können erfindungsgemäß hergestellt werden, indem man Methylhydrazin, in welchem die Wasserstoffatome der Hydrazingruppe teilweise durch Schutzgruppen, wie z. B. Acyl, Carbalkoxy, Carbobenzoxo oder Benzyl, ersetzt sein können, mit einer den Rest $X-CH_2-$ abgebenden Verbindung aralkyliert oder daß man eine Verbindung der Formel



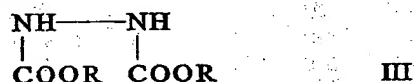
in der X' die für X angegebene Bedeutung hat oder einen mindestens durch eine Hydrazinomethylgruppe substituierten Phenylrest darstellt und die Wasserstoffatome der Hydrazingruppe teilweise durch Schutzgruppen ersetzt sein können, methyliert und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

Nach einer Ausführungsform der Erfindung wird Methylhydrazin bzw. ein an der Hydrazingruppe teilweise durch Schutzgruppen substituiertes Methylhydrazin mit einem den Rest $X-CH_2-$ abgebenden Mittel aralkyliert. Diese Aralkylierung kann beispielsweise mittels der nachstehend angegebenen Aralkylierungsmittel erfolgen:

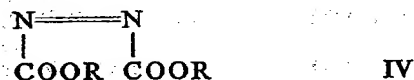
4-Carbamoyl-benzylbromid,
4-Cyan-benzylbromid,
4-Carbalkoxy-benzylbromid,
2-Cyan-benzylbromid,
4-Nitro-benzylbromid,
3-Nitro-benzylbromid,
4-Carbamoyl-2-chlor-benzylbromid,
4-Acylamino-benzylbromid,
1,2-Bis-(brommethyl)-benzol,
4,4'-Bis-(chlormethyl)-diphenyl,
4-Benzoyl-benzylbromid,
4-Acetyl-benzylbromid usw.

Bei Verwendung von Dihalogenverbindungen kann die Umsetzung mit der zweimolaren Menge Methylhydrazin erfolgen, wobei durch zwei Methylhydrazinogruppen substituierte Verbindungen gewonnen werden. Vor der Aralkylierung wird die Hydrazinverbindung zweckmäßig in ein Salz übergeführt, vorzugsweise durch Behandlung mit einem Alkalimetallalkoholat in alkoholischer Lösung. Nach Entfernung des Alkohols wird das gebildete Salz vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Dimethylformamid, gelöst und mit dem Aralkylierungsmittel, mit Vorteil bei erhöhter Temperatur, behandelt. Das Reaktionsprodukt kann in üblicher Weise, z. B. durch Extraktion, Kristallisation oder Destillation, gereinigt werden. Die Einführung des Aralkylrestes kann auch durch Umsetzen von Methylhydrazin oder partiell mit Schutzgruppen besetztem Methylhydrazin, z. B. 1-Methyl-1-acetyl-hydrazin, mit einer Carbonylverbindung und Reduktion des gebildeten Hydrazons erfolgen. Diese Umsetzung erfolgt zweckmäßig durch kurzes Erwärmen der Reaktionskomponenten, vorzugsweise in ungefähr molaren Mengen, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Alkohol, und Reduktion der anfallenden Hydrazone in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators.

Nach einer besonderen Ausführungsform dieser Verfahrensvariante wird das durch Methylieren einer Verbindung der Formel



oder der Formel



worin R einen Alkylrest darstellt, gewonnene Produkt mit einem den Rest $X'-CH_2-$ abgebenden Mittel aralkyliert, worauf die vorhandenen Carbalkoxysubstituenten abgespalten werden. Die Aralkylierung kann in derselben Art vorgenommen werden wie vorstehend erläutert.

Eine andere Ausführungsart der Erfindung besteht darin, daß man eine Hydrazinverbindung der Formel II methyliert. Diese Methylierung wird beispielsweise unter Verwendung eines Methylierungsmittels, wie Methyljodid oder Dimethylsulfat, nach den für die Aralkylierung gegebenen Bedingungen durchgeführt. Die Einführung der Methylgruppe kann auch durch Kondensation mit Formaldehyd und Hydrierung des gebildeten Hydrazons, vorzugsweise in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Platin oder Palladium, erfolgen. Man kann auch ein durch Aralkylierung einer Verbindung der Formel III oder IV erhaltenes Produkt durch Methylierung und Abspaltung der Carbalkoxyreste in die Verfahrensprodukte der Formel I überführen.

Erhaltene Verfahrensprodukte, deren Hydrazingruppe noch mit Schutzgruppen versehen ist, können in an sich bekannter Weise von diesen befreit werden.

Die erhaltenen Reaktionsprodukte können erwünschtenfalls nachträglich in den Ringen weiter substituiert werden. So können z. B. Verbindungen der Formel I, deren Hydrazingruppe mit den vorstehend angeführten Schutzgruppen versehen ist, nitriert werden, beispielsweise durch Behandlung mit Kaliumnitrat in konz. Schwefelsäure bei Temperaturen von 0-70°. Durch Umsetzen mit Chlor oder Brom in Gegenwart geeigneter

Katalysatoren, z. B. von Ferrichlorid, bei leicht erhöhten Temperaturen können Halogenatome als Substituenten des Benzolkernes eingeführt werden.

Hydrazinverbindungen der Formel I, in der der Phenylrest mindestens durch eine Azogruppe, eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe oder eine Aminogruppe substituiert ist, können zur Herstellung von Hydrazinverbindungen der Formel I, in der der Phenylrest mindestens durch eine Aminogruppe, eine Acylaminogruppe, eine Carbamoylgruppe, eine Amidogruppe, eine Ureidogruppe oder eine Guanidinogruppe substituiert ist, verwendet werden. So stellt man z. B. substituierte Carbamoylverbindungen vorteilhafterweise her, indem man 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoesäure, welche durch Verseifung des entsprechenden Methyl- oder Äthylesters leicht gewonnen werden kann, mit Aminen in an sich bekannter Weise amidiert. Man kann zu diesem Zweck die Säure in ein reaktionsfähiges Derivat umwandeln, z. B. in das Säurechlorid oder ein gemischtes Anhydrid (z. B. mit Kohlensäuremonoestern), oder einen aktivierten Ester (z. B. den Cyanmethylester). Man kann auch die Säure direkt unter Zusatz eines Kondensationsmittels, z. B. Dicyclohexylcarbodiimid, amidieren. Die oben erwähnten Amide können in Gegenwart von starken Säuren auch aus dem 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzonitril durch Umsetzen mit Olefinen, z. B. Isobutylen, oder sekundären und tertiären Alkoholen erhalten werden. Durch Verseifen des Nitrils, z. B. mit starken Säuren oder mit Wasserstoffsäureoxyd und Alkalien, gelangt man in an sich bekannter Weise zu den entsprechenden unsubstituierten Benzamiden. Aus den nach diesen Methoden erhaltenen Carbamoylverbindungen werden eventuell vorhandene Schutzgruppen, wie Carbobenzoxygruppen, durch Hydrogenolyse oder Spaltung mit Bromwasserstoff/Eisessig entfernt. Die dabei anfallenden Hydrobromide werden gewünschtenfalls in die freien Basen und/oder in andere Salze umgewandelt.

Durch Acylaminoreste substituierte Verbindungen werden vorzugsweise dadurch hergestellt, daß man

1-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-2-(aminobenzyl)-hydrazin,

welches z. B. durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung oder einer Azoverbindung zugänglich ist, acyliert. Die Acylierung erfolgt z. B. mit reaktionsfähigen Derivaten der gewünschten Carbonsäuren oder Sulfosäuren oder mit den freien Säuren selbst unter Verwendung eines Kondensationsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid. Die anschließende Entfernung von Schutzgruppen gelingt in an sich bekannter Weise, z. B. durch Hydrogenolyse oder Hydrolyse mit Bromwasserstoff in Eisessig. Aus denselben Zwischenprodukten sind auch Ureidoverbindungen durch Umsatz mit Cyanaten oder Guanidinoverbindungen durch Umsatz mit Cyanamid und dessen Derivaten (z. B. Methylisothioharnstoff-sulfat) zugänglich.

Durch Amidierungsgruppen substituierte Derivate werden vorteilhafterweise, ausgehend von Methylhydrazino-methyl-benzonitrilen, deren Hydrazingruppe durch Schutzgruppen blockiert ist, über die entsprechenden Imidoäther, welche man ihrerseits durch Umsetzen der Nitrile mit Alkoholen und Mineralsäuren gewinnt, synthetisiert. Durch Umsetzen der Imidoäther mit Ammoniak oder primären oder sekundären Aminen werden

die Amidine gewonnen. Man kann auch geeignete geschützte Methylhydrazinomethyl-benzonitrile direkt mit Salzen von Aminen, z. B. Isopropylaminhydrochlorid oder Isopropylaminosylat, bei erhöhter Temperatur zur Umsetzung bringen und anschließend die Schutzgruppen entfernen. Eine weitere Methode besteht darin, daß man monosubstituierte Methylhydrazinomethylbenzamide, deren Hydrazingruppe durch Schutzgruppen blockiert ist, z. B. 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoesäureisopropylamid, mit Phosphorhalogeniden, z. B. Phosphorpentachlorid, in die entsprechenden Imidchloride überführt, letztere mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen umsetzt, wobei mono- oder disubstituierte Amidine entstehen, und die Schutzgruppen entfernt.

Die erfindungsgemäß erhältlichen aromatischen Hydrazinverbindungen bilden Salze sowohl mit anorganischen als auch mit organischen Säuren, z. B. Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, mit anderen Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, und mit organischen Säuren, wie Weinsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Camphersulfosäure, Äthansulfosäure, Toluolsulfosäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Mandelsäure usw. Bevorzugte Salze sind die Hydrohalogenide, insbesondere die Hydrochloride. Die Säureadditionssalze werden vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel durch Behandlung des Hydrazinderivates mit der entsprechenden Säure hergestellt.

Die erfindungsgemäß erhältlichen substituierten Hydrazinverbindungen sind cancerostatisch wirksam. Sie hemmen das Wachstum von transplantablen Tumoren bei Mäusen und Ratten. So haben sie sich zum Beispiel bei den Walker-Tumoren der Ratte, Ehrlich-Carcinom der Maus, Ehrlich-Ascites-Carcinom der Maus usw., als wirksam erwiesen. Außerdem bewirken diese Verbindungen einen Abbau von makromolekularer Desoxyribonukleinsäure in Lösung. Die Verfahrensprodukte können als Heilmittel, z. B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden, welche sie und ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester oder in flüssiger Form, z. B. als Lösungen, Suspensionen, oder Emulsionen, vorliegen. Sie können auch andere therapeutische wertvolle Stoffe enthalten.

Beispiel 1

Zu einer Suspension von 4,8 g Natriumhydrid in 200 ml Dimethylformamid gibt man im Verlaufe von 30 Minuten unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 45,4 g 1,4-Bis-[(1,2-dicarbäthoxy-hydrazino)-methyl]-benzol in 150 ml Dimethylformamid. Man rührt weitere 3 Stunden und fügt der trüben Lösung 30 g Methyljodid auf einmal zu. Anschließend erhitzt man das Reaktionsgemisch 4 Stunden auf 100°. Nach Abkühlen destilliert man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, nimmt den Rückstand in 300 ml Chloroform auf, schüttelt diese Lösung zweimal mit je 200 ml Wasser, trocknet die Chloroformphase über Natriumsulfat, filtriert und isoliert das Methylierungsprodukt durch Abdampfen des Lösungsmittels. Das

1,4-Bis-[(2-methyl-1,2-dicarbäthoxy-hydrazino)-methyl]-benzol

schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylalkohol bei 102°.

Man erwärmt das erhaltene Produkt unter Stickstoffbegasung 7 Stunden auf dem Dampfbad mit 300 ml wäßriger konzentrierter Salzsäure. Nach Konzentrieren der klaren Lösung kristallisiert man den Rückstand zweimal aus Methylalkohol um. Man erhält

1,4-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-benzol-dihydrochlorid

vom Schmelzpunkt 212–214°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Man erhitzt 10,6 g p-Xylol und 8,7 g Azodicarbonsäureäthylester unter Stickstoffbegasung 72 Stunden auf 140–150°. Während dieser Zeit gibt man dreimal je 8,7 g Azodicarbonsäureäthylester in Abständen von 12 Stunden zu. Man destilliert anschließend das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial unter vermindertem Druck ab, digeriert den gleichfalls überdestillierten Rückstand mit heißem Petroläther und kristallisiert die sich ausscheidenden Kristalle viermal aus Benzol um. Man erhält 1,4-Bis-[(1,2-dicarbäthoxy-hydrazino)-methyl]-benzol vom Schmelzpunkt 149–151°.

Beispiel 2

Zu einer 20° warmen Lösung von 4,6 g Natrium in 120 ml absolutem Äthylalkohol gibt man in einem Guß ein Gemisch von 26 g 1-Methyl-1,2-diacetylhydrazin und 30 ml absolutem Äthylalkohol und unmittelbar danach 25 g 1,2-Bis-(brommethyl)-benzol.

Man kühlt nach 2stündigem Erhitzen unter Rückfluß das Reaktionsgemisch ab, verdampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, verteilt den Rückstand zwischen 75 ml Wasser und 200 ml Methylenchlorid, separiert die wäßrige Phase und extrahiert diese erneut mit 100 ml Methylenchlorid. Darauf wäscht man die vereinigten Methylenchloridauszüge mit 100 ml Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat, dampft sie unter vermindertem Druck ein und isoliert das Reaktionsprodukt durch Destillieren. Das Tetraacetylderivat des 1,2-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-benzols geht bei 246°/0,08 mm Hg als nahezu farbloses, zähes Öl über, das in der Kälte glasig erstarrt. Man übergießt 30 g des erhaltenen Produktes mit 150 ml wäßriger konzentrierter Salzsäure und erhitzt das Gemisch unter Stickstoffbegasung 75 Minuten auf dem Dampfbad. Dabei schüttelt man von Zeit zu Zeit um. Darauf konzentriert man die klare braune Lösung unter vermindertem Druck und kristallisiert den sich ausscheidenden kristallinen Rückstand unter Verwendung von Tierkohle dreimal aus Äthylalkohol um. Das 1,2-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-benzol-dihydrochlorid schmilzt bei 117–120°. Die aus dem Dihydrochlorid in üblicher Weise freigesetzte Base geht bei der Destillation als hellbraunes Öl vom Kp. 125°/0,08 mm Hg über.

In analoger Weise kann man herstellen:

1,4-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-benzol-dihydrochlorid

vom Schmelzpunkt 212–214° unter Zersetzung;

1,3-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-benzol

vom Kp. 128°/0,1 mm Hg;

4,4'-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-diphenyl-dihydrochlorid

vom Schmelzpunkt 253–255°;

2,2'-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-diphenyl-dihydrochlorid

vom Schmelzpunkt 188–189°;

3,3'-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-diphenyl-dihydrochlorid

vom Schmelzpunkt 172–174°;

2,3-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-diphenyl-dihydrochlorid

vom Schmelzpunkt 217–218° (Zers.);

3,4-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-diphenyl-dihydrochlorid

vom Schmelzpunkt 136–140° (Zers.);

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-diphenyl-hydrochlorid

vom Schmelzpunkt 195–196°;

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzophenon-hydrochlorid

vom Schmelzpunkt 147–149°;

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-acetophenon-hydrochlorid

vom Schmelzpunkt 138–140°;

1,2-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-4,5-methylenedioxy-benzol-dihydrochlorid

vom Schmelzpunkt 182–184°;

1,2-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-4,5-dimethoxy-benzol-dihydrochlorid

vom Schmelzpunkt 182–184°.

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 7,7 g Natrium in 200 ml absolutem Äthylalkohol gibt man ein Gemisch von 44 g 1-Methyl-1,2-diacetylhydrazin und 80 ml absolutem Äthylalkohol. Unter Rühren und Kochen werden zu dieser Lösung im Verlauf von 30 Minuten 57 g 4-Nitrobenzylchlorid in 60 ml absolutem Dimethylformamid zugegeben. Dann kocht man noch eine Stunde weiter, kühlt auf 0°, filtriert den ausgeschiedenen Niederschlag ab und wäscht ihn zweimal mit je 100 ml Alkohol. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser (200 ml) und Methylenchlorid (300 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und noch einmal mit 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridauszüge werden mit 200 ml 2n Natronlauge und 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird aus Chloroform/Äthylalkohol umkristallisiert. Man erhält 22,7 g (40%) 1-Methyl-2-(4-nitro-benzyl)-1,2-diacetylhydrazin, Schmelzpunkt 141–142°C.

10 g dieses Produktes werden in 50 ml konzentrierter Salzsäure gelöst, mit 40 ml Wasser verdünnt und in einer Stickstoffatmosphäre während 1½ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend engt man im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Man erhält 7,1 g 1-Methyl-2-(4-nitro-benzyl)-hydrazin-hydrochlorid, Schmelzpunkt 168–170°.

Beispiel 4

Zu einer Lösung von 4,38 g Natrium in 150 ml absolutem Äthylalkohol werden 24,7 g 1-Methyl-1,2-diacetylhydrazin gegeben und anschließend 27,5 g 2-Cyanbenzylchlorid. Diese Mischung wird 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Darauf wird das ausgefallene Salz abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit etwas Wasser versetzt und mit einem Gemisch von Äther und Methylenchlorid (2:1) während 15 Stunden extrahiert. Aus dem Extrakt erhält man beim Einengen 41 g Rückstand, der mit einer

Mischung von 85 ml konzentrierter Salzsäure und 67 ml Wasser 2 Stunden in Stickstoffatmosphäre gekocht wird. Nach dem Einengen der Reaktionslösung stellt man durch Zugabe von Natronlauge alkalisch, wobei 2-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzamid abgeschieden wird. Das daraus bereitete Dihydrobromid kristallisiert aus Eisessig und schmilzt dann bei 240–242°.

Beispiel 5

Zu einer Suspension von 2,4 g Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid tropft man unter Rühren und schwachem Kühlen bei 20–30° eine Lösung von 25,4 g 1-Methyl-1,2-dibenzoyl-hydrazin in 50 ml Dimethylformamid. Dann gibt man 17,2 g 3-Nitro-benzylchlorid zu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Man treibt anschließend den größten Teil des Dimethylformamids unter vermindertem Druck ab, gießt den Rückstand in n Natronlauge, extrahiert mit Äther, wäscht das Eluat mit n Natronlauge und mit Wasser und dampft die über Natriumsulfat getrocknete Ätherphase ein. Den Rückstand kocht man zweimal mit je 1/2 Liter tiefsiedendem Petroläther aus. Der im Petroläther unlösliche Anteil, ein dickflüssiges gelbes Öl, besteht aus rohem 1-Methyl-2-(3-nitro-benzyl)-1,2-dibenzoyl-hydrazin. Man löst dieses ohne weitere Reinigung in 200 ml Essigsäure und kocht die Lösung nach Zugabe von 200 ml konzentrierter Salzsäure 2 Stunden unter Stickstoffbegasung. Das durch Eindampfen unter vermindertem Druck erhaltene Konzentrat verteilt man zwischen Wasser und Äther. Man isoliert die wäßrige Phase, dampft sie unter vermindertem Druck ein, trocknet das sich ausscheidende Kristallisat im Vakuum über Kaliumhydroxyd und kristallisiert das Produkt aus Äthylalkohol/Äther um. Man erhält 1-Methyl-2-(3-nitro-benzyl)-hydrazin-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 153–155°.

Beispiel 6

Man löst nacheinander 2,05 g Natrium und 28 g 1-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin in 150 ml absolutem Äthylalkohol und dampft die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 100 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter Rühren auf einmal 20,5 g 4-(Brommethyl)-benzamid. Die Reaktionslösung erwärmt sich auf etwa 60°. Es wird 2 Stunden gerührt, dann gießt man die Lösung in 500 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Äther-Methylenchlorid (3:1). Die organischen Extrakte werden fünfmal mit Wasser gewaschen mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das zurückbleibende Öl (42 g) wird in 180 ml Eisessig, der 33 % Bromwasserstoff enthält, gelöst und die Lösung 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Eisessig und Äther gewaschen und aus Äthylalkohol umkristallisiert. Das 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzamid-hydrobromid schmilzt bei 173–175°.

In analoger Weise gewinnt man:

3-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzamid-hydrobromid,
Schmelzpunkt 142–143°;

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-methylamid-hydrobromid,
Schmelzpunkt 186–187°;

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzolsulfonsäure-dimethylamid-dihydrobromid,
Schmelzpunkt 126–128°;
4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-3-chlor-benzamid-hydrobromid,
Schmelzpunkt 197–199°.

Beispiel 7

2,3 g Natrium werden in 150 ml absolutem Äthylalkohol gelöst und nacheinander mit 31,4 g 1-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin und einer Lösung von 18,3 g 3-Acetamido-benzylchlorid in 50 ml absolutem Alkohol versetzt. Anschließend wird das Gemisch unter Rühren während 2 1/2 Stunden zum Sieden erhitzt, dann abgekühlt und im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt und wie üblich aufgearbeitet. Das rohe 1-Methyl-2-(3-acetamido-benzyl)-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin wird in 200 ml Methanol mit Palladiumkohle als Katalysator hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in 50 ml absolutem Äthylalkohol aufgenommen und mit einer Lösung von 12,6 g Oxalsäure in Äthylalkohol versetzt. Der zuerst gallertartige Niederschlag wird beim Verreiben mit Methanol fest und kann dann aus Methanol/Äther umkristallisiert werden. Man erhält 8,5 g 1-Methyl-2-(3-acetamido-benzyl)-hydrazin-oxalat, Schmelzpunkt 175° C unter Zersetzung.

In gleicher Weise kann man 1-Methyl-2-(2-acetamido-benzyl)-hydrazin-hydrochlorid, Schmelzpunkt 162°, gewinnen.

Beispiel 8

Man erhitzt ein Gemisch aus 12 g Methylhydrazin, 37,3 g 4-(Dimethylamino)-benzaldehyd, 200 ml Äthylalkohol und 0,5 ml Essigsäure unter Stickstoffbegasung 5 Minuten zum Sieden. Nach Abkühlen auf 20° hydriert man, ohne das Hydrazon zu isolieren, das Reaktionsgemisch unter Normalbedingungen in Gegenwart von 2 g Platin in Form von Platinoxid (Adams-Katalysator). Nach Aufnahme von 6,5 Liter Wasserstoff unterbricht man die Hydrierung, filtriert den Katalysator ab, wäscht ihn mit 20 ml Äthylalkohol aus und konzentriert das mit dem Waschkohol vereinigte Filtrat bei 40° (Bad)/12 mm Hg. Den öligen braungefärbten Rückstand reinigt man durch fraktionierte Destillation unter Stickstoffbegasung. Das 1-Methyl-2-[4-(dimethyl-amino)-benzyl]-hydrazin geht bei 131°/0,3 mm Hg als farbloses, an der Luft unbeständiges Öl über.

In analoger Weise kann man erhalten:

1-Methyl-2-(4-amino-benzyl)-hydrazin
vom Kp. 123–124°/0,4 mm Hg.

Beispiel 9

Man erhitzt ein Gemisch aus 37,6 g 3-Nitro-benzaldehyd, 100 ml Methylalkohol, 50 ml wäßriger Methylhydrazinlösung (enthaltend 26 g Methylhydrazin) und 1 ml Essigsäure 10 Minuten zum Sieden. Die tiefrot gefärbte Lösung kühlt man auf 4° und läßt über Nacht stehen. Die sich abscheidenden Kristalle filtriert man ab, wäscht sie mit 90 % igem wäßrigem Äthylalkohol und trocknet sie im Vakuum. Das mit der Waschflüssigkeit vereinigte Filtrat engt man unter vermindertem Druck auf etwa die Hälfte ein. Beim Abkühlen kristallisiert weitere Substanz aus. Das rohe trockene 1-Methyl-2-(3-nitro-benzyliden)-hydrazin schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther bei 66°.

Man hydriert 17,6 g dieses Produktes in 100 ml Essigsäureäthylester in Gegenwart von 2 g Palladiumkohle (10 % ig) unter Normalbedingungen. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff unterbricht man die Hydrierung, filtriert den Katalysator ab und konzentriert das Filtrat bei 40° (Bad)/12 mm Hg. Den öligen Rückstand reinigt man durch Destillation unter Stickstoffbegasung. Das 1-Methyl-2-(3-amino-benzyl)-hydrazin geht bei 113–115°/0,05 mm Hg praktisch rückstandlos als farbloses zähes Öl über.

In analoger Weise kann man erhalten:

1-Methyl-2-(2-amino-benzyl)-hydrazin
vom Kp. 93°/0,02 mm Hg;

1-Methyl-2-(4-amino-benzyl)-hydrazin
vom Kp. 123–124°/0,4 mm Hg.

Beispiel 10

Zu einer wäßrigen, essigsauren Lösung von 1-Methyl-1-acetyl-hydrazin gibt man 14,92 g 4-(Dimethylamino)-benzaldehyd in 100 ml Äthylalkohol. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 5 Minuten zum Sieden, kühlt die klare rote Lösung ab und filtriert die sich ausscheidenden Kristalle von 1-Methyl-2-[4-(dimethylamino)-benzyliden]-1-acetyl-hydrazin ab. Das Zwischenprodukt schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylalkohol bei 127–129°.

10,9 g von diesem Hydrazon löst man in 250 ml Äthylalkohol und hydriert diese in Gegenwart von 0,5 g Platinkatalysator unter Normalbedingungen. Die Hydrierung kommt nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff zum Stillstand. Man filtriert den Katalysator ab, dampft das Filtrat unter vermindertem Druck ein und kristallisiert den beim Abkühlen aus dem Konzentrat erstarrenden Rückstand zweimal aus Äther/Petroläther um. Das 1-Methyl-2-[4-(dimethylamino)-benzyl]-1-acetyl-hydrazin schmilzt bei 73–74°.

39 g dieser Acetyl-Verbindung gibt man zu einer Lösung von 40 g Kaliumhydroxyd in 400 ml absolutem Äthylalkohol und erhitzt das Gemisch 16 Stunden unter Stickstoffbegasung zum Sieden. Danach konzentriert man das Reaktionsgemisch auf etwa 100 ml, versetzt mit der gleichen Menge Wasser, sättigt das Gemisch mit Kaliumcarbonat und extrahiert es dreimal mit je 500 ml Äther. Die vereinigten Ätherauszüge dampft man nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Den Rückstand nimmt man in 500 ml Benzol auf, trocknet die Lösung 2 Stunden unter Zusatz von Tierkohle über Natriumsulfat, filtriert und dampft das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Das so erhaltene 1-Methyl-2-[4-(dimethylamino)-benzyl]-hydrazin ist ein schwach gelb gefärbtes Öl vom Kp. 131°/0,3 mm Hg; $n_D^{25} = 1,5704$.

Beispiel 11

Man löst nacheinander 0,62 g Natrium und 8,8 g 1-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin in 50 ml absolutem Äthylalkohol und dampft die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 50 ml Dimethylformamid gelöst und mit einer Lösung von 9,8 g N-(N-Carbobenzoxy-DL- α -alanyl)-4-(chloromethyl)-anilin in 20 ml Dimethylformamid versetzt. Nach 10 Minuten reagiert das Reaktionsgemisch neutral. Man gießt in Wasser, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht den Extrakt mit Wasser und trocknet ihn mit Natriumsulfat. Das Methylenchlorid wird im

Vakuum abdestilliert, das zurückbleibende Öl (17 g) in 300 ml Methylalkohol gelöst und in Gegenwart von Palladiumkohle hydriert, bis die Carbobenzoxy-Gruppen abgespalten sind. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat mit alkoholischer Salzsäure auf pH 5 gebracht, im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt und mit Essigsäureäthylester versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid des 1-Methyl-2-[4-(DL- α -alanyl-amino)-benzyl]-hydrazins ist ein amorphes hygroskopisches Pulver, das sich bei 95–100° zersetzt.

Das in analoger Weise erhaltliche

1-Methyl-2-[4-(L- α -alanyl-amino)-benzyl]-hydrazinhydrochlorid

zersetzt sich zwischen 100 und 110° [α]_D = +24,5° (c = 1 in Wasser).

Beispiel 12

Zu einer Suspension von 2,4 g Natriumhydrid in 100 ml Dimethylformamid werden bei 25–30° 31,4 g 1-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin portionenweise unter Rühren zugegeben. Dann wird weitergerührt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet und alles in Lösung gegangen ist. Man tropft nun unter Rühren eine Lösung von 23 g 4-(Phenylazo)-benzylchlorid in 100 ml Dimethylformamid im Verlauf von 30 Minuten zu. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 Stunden bei 80° gerührt, dann abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum soweit als möglich abgedampft. Der tiefrote ölige Rückstand wird zwischen Wasser (300 ml) und Methylenchlorid (400 ml) verteilt.

Die Methylenchloridlösung wird einmal mit 200 ml Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 100 ml Essigester aufgenommen, noch einmal im Vakuum eingedampft, wieder in 300 ml Essigester gelöst und mit 5 g Raney-Nickel unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme von 4,9 Liter Wasserstoff kommt die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wird abfiltriert und das farblose Filtrat im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird so lange mit siedendem Petroläther (Kp. 40–45°) extrahiert, bis kein Anilin mehr nachzuweisen ist. Der petrolätherunlösliche Teil wird nun in Äther gelöst und mit 100 ml 3n Salzsäure geschüttelt. Dabei scheidet sich ein schweres, wasser- und ätherunklösliches Öl ab, das abgetrennt und mit 3n Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion verrührt wird. Man extrahiert das Gemisch mit Äther, wäscht den Äther mit Wasser neutral und trocknet ihn mit Natriumsulfat. Durch Abdestillieren erhält man das 1-Methyl-2-(4-amino-benzyl)-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin als gelbes dickflüssiges Öl, das für die weiteren Umsetzungen rein genug ist. Es wird in 100 ml Eisessig, der 33 % Bromwasserstoff enthält, gelöst und 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Eisessig und Äther gewaschen und aus Äthylalkohol/Acetonitril/Äther umkristallisiert. Man erhält so das 1-Methyl-2-(4-amino-benzyl)-hydrazin-hydrobromid vom Schmelzpunkt 130 bis 134° (Zers.).

Beispiel 13

Zu einer Lösung von 20 g 1-Methyl-2-(4-amino-benzyl)-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin (Beispiel 12) in 30 ml absolutem Pyridin wird unter Rühren eine Lösung von 8,9 g 5-Methyl-3-isoxazol-carbonsäurechlorid in 30 ml absolutem Benzol so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 40° ansteigt. Nach der Zugabe wird

16. Stunden bei Zimmertemperatur weitergeführt, worauf das Gemisch mit 200 ml Wasser versetzt wird. Die wäßrige Phase wird zweimal mit je 300 ml Benzol extrahiert. Die Benzolauszüge werden dreimal mit insgesamt 400 ml 2n HCl, dann mit 200 ml Wasser und anschließend zweimal mit insgesamt 300 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert, dann über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Digerieren mit Äther. Durch Umkristallisieren aus absolutem Äthylalkohol erhält man 17 g (68 %)

1-Methyl-2-{4-[(5-methyl-3-isoxazolyl-carbonyl)-amino]-benzyl}-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazin vom Schmelzpunkt 128–130°.

12 g dieses Produktes werden mit 100 ml einer 33 % igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig übergossen und unter gelegentlichem Umschütteln 5 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Die ausgeschiedenen Kristalle werden dann abfiltriert, mit Eisessig und Äther gewaschen und dreimal aus absolutem Äthylalkohol umkristallisiert. Das so erhaltene

1-Methyl-2-{4-[(5-methyl-3-isoxazolyl-carbonyl)-amino]-benzyl}-hydrazin-hydrobromid schmilzt bei 211° (Zers.).

An analoger Weise werden hergestellt:

1-Methyl-2-[4-(isonicotinoylamino)-benzyl]-hydrazin-dihydrobromid, Schmelzpunkt 231–232° (Zers.) (aus Wasser/Äthylalkohol);

1-Methyl-2-[4-(nicotinoylamino)-benzyl]-hydrazin-dihydrobromid, Schmelzpunkt 210–211° (Zers.) (aus Wasser/Äthylalkohol);

1-Methyl-2-(4-benzamido-benzyl)-hydrazin-hydrobromid, Schmelzpunkt 184–186° (aus Äthylalkohol);

1-Methyl-2-(4-acetamido-benzyl)-hydrazin-hydrobromid, Schmelzpunkt 180° (aus Äthylalkohol/Äther).

Beispiel 14

15 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoesäure werden mit überschüssigem Thionylchlorid während einer Stunde unter Rückfluß gekocht. Das nicht umgesetzte Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand wird noch zweimal mit je 75 ml absolutem Benzol im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid, ein zähes hellgelbes Öl, wird in 50 ml absolutem Benzol gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 4,45 g Isopropylamin in 100 ml absolutem Benzol versetzt. Durch Kühlung wird die Temperatur unter 30° gehalten. Nachdem das Reaktionsgemisch zuerst während 3 Stunden bei Raumtemperatur, dann eine halbe Stunde bei 40° gehalten worden ist, wird abgekühlt und auf etwa 100 ml Eiswasser gegossen. Nach Zugabe eines Gemisches von Methylchlorid und Äther (40 ml und 200 ml) wird die organische Phase abgetrennt, dann mit Wasser, verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Natronlauge und wieder mit Wasser gewaschen. Aus der organischen Phase erhält man beim Abdampfen der Lösungsmittel 19,1 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-isopropylamid als gelbes Öl, das beim Verreiben mit Äther kristallisiert, Schmelzpunkt 90 bis 92°. Dieses Produkt wird mit 70 ml einer 33 % igen

Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig übergossen und während 2 Stunden unter gelegentlichem Umschwenken stehengelassen, wobei ein dicker Kristallbrei entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit 20 ml Eisessig und anschließend mit Äther gewaschen. Man erhält 14,8 g Kristalle des 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-isopropylamid-hydrobromids, die nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther bei 216–217° unter Zersetzung schmelzen.

Die als Ausgangsmaterial benötigte Säure wird auf folgende Weise hergestellt: 544 g 4-Methyl-benzoesäure werden mit 550 ml Thionylchlorid gekocht, bis eine klare Lösung entstanden ist. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids wird der Rückstand fraktioniert; man erhält 605 g 4-Methyl-benzoylchlorid, Kp. 91°/9 mm Hg, $n_D^{25} = 1,5532$. Diese werden in 550 ml absolutem Benzol gelöst und zu einer Mischung von 248 ml absolutem Methylalkohol und 550 ml absolutem Benzol gegeben. Nachdem die exotherme Reaktion vorbei ist, erwärmt man noch während 20 Stunden zum Sieden, engt dann im Vakuum ein und isoliert den 4-Methylbenzoesäure-methylester in gewohnter Weise. Er kann durch Destillation gereinigt werden, Kp. 91°/9 mm Hg, Schmelzpunkt 32°.

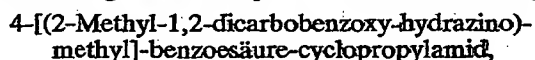
574 g dieses Esters werden in 1200 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Kochen und Belichten mit einer UV-Lampe mit einer Lösung von 109 ml Brom in 400 ml Tetrachlorkohlenstoff tropfenweise versetzt. Nachdem alles Brom zugetropft ist, erwärmt man noch während einer Stunde weiter, engt dann im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus tiefsiedendem Petroläther um, wobei 398 g des farblosen, schön kristallisierten 4-(Brommethyl)-benzoesäure-methylesters, Schmelzpunkt 52°, erhalten werden. Für die Umsetzung dieses Esters mit 1-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazin verfährt man folgendermaßen: 309 g einer 27 % igen Suspension von Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel werden mit 300 ml Dimethylformamid versetzt und dazu eine Lösung von 1095 g 1-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazin in Dimethylformamid getropft. Wenn alles eingetragen und die Wasserstoffentwicklung fast zum Stillstand gekommen ist, erwärmt man noch während einer Stunde auf etwa 80°, um die Bildung des Natriumsalzes zu vervollständigen. Dann läßt man eine Mischung von 759 g 4-(Brommethyl)-benzoesäure-methylester und 700 ml Dimethylformamid zutropfen und erwärmt anschließend das Reaktionsgemisch noch während einer Stunde auf 80°. Nach dem Abkühlen gießt man das Gemisch auf 10 Liter Eiswasser und nimmt das Kondensationsprodukt in Äther auf. Der dabei erhaltene rohe Methylester, etwa 1560 g, $n_D^{25} = 1,558$, wird ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet. Zu diesem Zweck löst man ihn in etwa 2200 ml Dioxan, versetzt mit einer Lösung von 133 g Natriumhydroxyd in 870 ml Wasser und rührt das Gemisch während etwa 24 Stunden bei Raumtemperatur. Dann gießt man auf etwa 10 Liter Eiswasser und extrahiert mit Äther Neutralstoffe. Nun wird die wäßrige Phase mit konzentrierter Salzsäure schwach kongosauer gestellt und die ausgeschiedene Säure in Äther aufgenommen. Die in gewohnter Weise isolierte Rohsäure wird aus Dibutyläther umkristallisiert und in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 112°, erhalten. Die Ausbeute an 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoesäure beträgt 1040 g. Die einmal umkristallisierte Säure ist für die weiteren Umsetzungen rein genug.

In gleicher Weise, aber unter Verwendung anderer Amine, erhält man die folgenden Verbindungen:

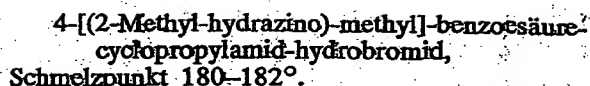
- 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-methylamid-hydrobromid, Schmelzpunkt 186–187°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-äthylamid-hydrobromid, Schmelzpunkt 164–165°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-n-propylamid-hydrobromid, Schmelzpunkt 177–178°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-n-butylamid-hydrobromid, Schmelzpunkt 173–175°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäuresek.-butylamid-hydrobromid, Schmelzpunkt 155–156°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäuretert.-butylamid-hydrobromid, Schmelzpunkt 200–201°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäureisobutylamid-hydrobromid, Schmelzpunkt 177–179°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäureisopentylamid-hydrobromid, Schmelzpunkt 163–164°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäuren-pentylamid-hydrobromid, Schmelzpunkt 174–175°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäuredimethylamid-dihydrobromid, Schmelzpunkt 142–145°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäurediisopropylamid-hydrobromid, Schmelzpunkt 202–203°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäurepyrrolidid-dihydrobromid-hydrat, Schmelzpunkt 139–142°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäurepiperidid-oxalat, Schmelzpunkt 170–172°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäureallylamid-hydrobromid, Schmelzpunkt 158–159°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(2-chloräthyl)-amid-hydrobromid, Schmelzpunkt 168–169°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(2-methyl-thioäthyl)-amid-hydrobromid, Schmelzpunkt 152–153°;
 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(2-methyl-sulfonyläthyl)-amid-hydrobromid, Schmelzpunkt 126–128°;

Beispiel 15

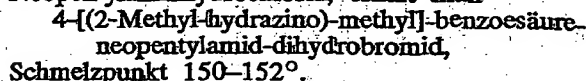
16,5 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid (wie in Beispiel 14 hergestellt) werden in 100 ml absolutem Benzol vorgelegt und mit 3,1 g Cyclopropylamin-hydrochlorid versetzt. Bei 20 bis 30° wird unter Rühren eine Mischung von 7,5 g Triäthylamin und 50 ml Benzol zugetropft. Bei gleicher Aufarbeitung wie in Beispiel 14 erhält man 19,5 g



dessen Carbobenzoxygruppen durch Behandeln mit Bromwasserstoff-Eisessig entfernt werden. Man erhält auf diese Weise



In gleicher Weise, aber unter Verwendung von Neopentylamin-hydrochlorid, erhält man



Beispiel 16

Durch Umsetzen von 16,5 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid mit Morpholin in der im Beispiel 14 angegebenen Weise erhält man 20,6 g des Kondensationsproduktes als zähes, gelbes Öl. Die Abspaltung der Carbobenzoxygruppen kann durch Hydrogenolyse in folgender Weise durchgeführt werden: Man löst das 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-morpholid in 210 ml Methanol und hydriert nach Zugabe von 2,1 g 5%iger Palladiumkohle bei Raumtemperatur und unter Atmosphärendruck. Nachdem die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand gekommen ist, wird der Katalysator abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand (11,2 g) wird in 25 ml Methanol aufgenommen, mit einer Lösung von 4,45 g Oxalsäure in 20 ml Methanol versetzt und bis zur Trübung Äther zugegeben. Beim Kühlen kristallisiert 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-morpholid-oxalat aus, welches nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther bei 142–144° schmilzt.

In gleicher Weise erhält man bei Verwendung von 2-Cyan-äthylamin: 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(2-cyanäthyl)-amid-oxalat, Schmelzpunkt 153–156°.

Beispiel 17

14,1 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid in 20 ml Benzol werden zu einem Gemisch von 13,2 g Glycinbenzylestertosylat und 100 ml absolutem Pyridin gegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird in üblicher Weise aufgearbeitet und das rohe Kondensationsprodukt in Methanol mit Palladiumkohle als Katalysator hydrogenolysiert. Das gebildete N-[4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoyl]-glycin schmilzt nach Umkristallisation aus Wasser-Alkohol bei 209–210° unter Zersetzung.

Dasselbe Produkt erhält man durch Umsetzen von 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoesäure und Glycinbenzylestertosylat in Methylenchlorid in Gegenwart von Triäthylamin und Dicyclohexylcarbodiimid. Nach Absaugen des gebildeten Dicyclohexylharnstoffs wird die Methylenchloridlösung mit verdünnter Salzsäure und mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen und dann eingedampft. Der Rückstand wird wie oben beschrieben hydrogenolysiert.

Beispiel 18

17 g L-Glutamin-(4-nitro-benzyl)-ester-hydrobromid werden in 120 ml absolutem Pyridin mit einer Lösung von 22 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid in 50 ml Benzol versetzt und dann wie in Beispiel 17 aufgearbeitet. Bei der Hydrogenolyse werden sowohl die Carbobenzoxygruppen als auch die 4-Nitrobenzylgruppen abgespalten, und man erhält N-[4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoyl]-L-glutamin, Schmelzpunkt 209–210°, nach Umkristallisation aus wäbrigem Alkohol, $[\alpha]_D = +15,8^\circ$ ($c = 1$ in

Wasser). In ähnlicher Weise, aber unter Verwendung von Glycinamid bzw. Serinamid erhält man die folgenden Verbindungen:

N-[4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoyl]-glycinamid-hydrochlorid,
Schmelzpunkt 190–192°;

N-[4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoyl]-serinamid-hydrochlorid,
Schmelzpunkt 184–186°.

Beispiel 19

Man löst 5,75 g Natrium und anschließend 79 g 1-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazin in 250 ml absolutem Äthylalkohol. Die Lösung wird im Vakuum bei 40° zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 150 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung tropft man innerhalb 10 Minuten 46 g 4-(Chlormethyl)-thioanisol, wobei die Temperatur der Reaktionslösung auf 60° steigt. Es wird 2 Stunden bei Zimmertemperatur weitergerührt, dann auf 1,5 Liter Wasser gegossen und mit Methylenchlorid-Äther extrahiert. Die Extraktionslösungen werden mehrmals mit Wasser gewaschen, dann mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wird in 400 ml Eisessig gelöst und die Lösung nach Zugabe von 80 ml 30 % Wasserstoffsuperoxyd zwei Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird dann im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand in 500 ml Eisessig, der 33 % Bromwasserstoff enthält, gelöst. Nach kurzer Zeit kristallisiert daraus 1-Methyl-2-(4-methylsulfonyl-benzyl)-hydrazin-hydrobromid, Schmelzpunkt 173–175° (Zers.) aus.

Beispiel 20

10 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid werden in einer Mischung von 50 ml Benzol und 10 ml Pyridin gelöst. Unter Rühren versetzt man diese Lösung mit 8 g 1-Methyl-2-(4-amino-benzyl)-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazin in 30 ml Benzol. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur gießt man auf Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Methylenchloridextrakt wird mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet und dann eingeeengt. Das zurückbleibende zähe Öl wird durch Behandeln mit 70 ml 33 %igem Bromwasserstoff-Eisessig decarbobenzoxyliert, wobei das Dihydrobromid des 4,4'-Bis-[(2-methyl-hydrazino)-methyl]-benzanilids auskristallisiert. Schmelzpunkt nach Umkristallisation aus Methanol, 247–248° (Zers.).

Beispiel 21

Durch Umsetzen von 23,4 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid mit 4,85 g Furfurylamin in einer Mischung von 8 ml Pyridin und 50 ml Benzol in gleicher Weise wie in Beispiel 15 und anschließender Hydrogenolyse des Kondensationsproduktes mit Palladiumkohle in Methanol erhält man

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-furfurylamid,

dessen Oxalat bei 170–171° unter Zersetzung schmilzt. In gleicher Weise erhält man

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure, (3-methoxypropyl)-amid-hydrochlorid,

Schmelzpunkt 135–136°.

Bei Verwendung von β -Phenäthylamin in der Kondensationsstufe und Abspaltung der Carbobenzoxogruppen mit Bromwasserstoff-Eisessig erhält man

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-phenäthylamid-hydrobromid,

welches nach Umkristallisation aus Alkohol-Äther bei 180–183° schmilzt.

In gleicher Weise erhält man bei Verwendung der entsprechenden Amine:

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(3-pyridylmethyl)-amid-dihydrobromid,
Schmelzpunkt 136–139°;

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-benzylamid-hydrobromid,
Schmelzpunkt 175–177°.

Beispiel 22

23,4 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid werden in 60 ml Benzol gelöst und unter Rühren und Kühlen zu einer Lösung von 13,4 g 2-(Diäthylamino)-äthylamin in 20 ml Benzol getropft. Man läßt über Nacht stehen, gießt auf verdünnte Natronlauge und äthert aus. Der Äther wird mit Wasser gründlich neutral gewaschen und dann mit $\frac{1}{4}$ n Salzsäure extrahiert. Der Salzsäureextrakt wird mit Natronlauge stark alkalisch gestellt und wieder ausgeäthert. Der Äther wird mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 26 g gelbes Öl, wird in 75 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (33 %) gelöst und 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Beim Versetzen mit Äther scheidet sich ein hygroskopisches Salz aus. Dieses wird abgetrennt und in möglichst wenig Wasser gelöst. Nach Sättigen mit Kaliumcarbonat wird mit Methylenchlorid extrahiert, der Methylenchloridextrakt mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und mit einer methanolischen Lösung von zwei Äquivalenten Pikrinsäure versetzt, worauf das Dipikrat des

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(diäthylaminoäthyl)-amids,

Schmelzpunkt 137–139°, auskristallisiert.

In analoger Weise erhält man:

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-dimethylaminoäthyl)-amid-dihydrobromid,
Schmelzpunkt 131–133°.

Beispiel 23

9 g Äthanolamin werden in einer Lösung von 18,2 g Natriumcarbonat in 200 ml Wasser gelöst. Unter starkem Rühren wird bei 0–5° eine Lösung von 65 g

4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid

in 150 ml Äther innert 2 Stunden zugetropft. Hierauf wird über Nacht bei 0–5° weitergerührt. Dann wird mit einem Gemisch von Methylenchlorid und Äther extrahiert und der Extrakt mit Wasser, 1n Salzsäure, Kaliumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(2-hydroxy-äthyl)-amid kristallisiert beim Verreiben mit Äther, Schmelzpunkt 74 bis 76°. 68 g davon werden in 210 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (33 %) gelöst und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dabei scheidet sich

das Hydrobromid des 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(2-acetoxy-äthyl)-amids aus; es ist hygroskopisch und schmilzt bei 119–121° unter Zersetzung. Es wird abfiltriert, mit Essigsäure/Äther (4:1) und Äther gewaschen und in möglichst wenig Wasser gelöst. Diese Lösung wird mit Kaliumcarbonat gesättigt und ausgeäthert. Zum Ätherextrakt gibt man eine ätherische Pikrinsäurelösung, worauf das Pikrat des

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(2-acetoxy-äthyl)-amids auskristallisiert, das nach Umkristallisieren aus Methanol bei 143–145° schmilzt.

Beispiel 24

13,5 g Diäthanolamin werden in einer Lösung von 14,5 g Natriumcarbonat in 160 ml Wasser gelöst. Unter starkem Rühren wird bei 0–5° eine Lösung von 52 g

4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid

in 150 ml Äther innert 2 Stunden zugetropft. Hierauf wird über Nacht bei 0–5° weitergerührt. Dann wird mit Essigester extrahiert und die Essigesterlösung mit Kaliumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 55 g gelbes zähes Öl, wird in 500 ml Methanol gelöst und mit Palladiumkohle in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die Carbobenzoxy-Gruppen abhydriert sind. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylalkohol gelöst und mit einem Äquivalent Oxalsäure versetzt. Beim Stehen kristallisiert das Oxalat des

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-[bis-(2-hydroxyäthyl)-amids],

Schmelzpunkt 145–146°, aus.

Beispiel 25

20 g 1-Methyl-2-(4-amino-benzyl)-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin werden in 25 ml Pyridin gelöst, und unter Rühren und Kühlen werden 6,4 g Pivaloylchlorid in 10 ml Benzol zugetropft. Man läßt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, gießt dann in 400 ml Wasser, nimmt in Äther auf und wäscht den Äther mit Wasser, 3n Salzsäure, Kaliumbicarbonatlösung und Wasser. Der Äther wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 23 g gelbes Öl. Dieses wird in 70 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (33 %) gelöst und 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit Essigsäure/Äther (4:1) und mit Äther gewaschen und aus Äthylalkohol/Äther umkristallisiert. Man erhält das

1-Methyl-2-[4-(pivaloylamino)-benzyl]-hydrazin-hydrobromid,

Schmelzpunkt 181–182° (Zers.).

Beispiel 26

20 g 1-Methyl-2-(4-amino-benzyl)-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin werden in 100 ml 85 % iger Essigsäure gelöst. Bei 30–35° wird unter Rühren eine Lösung von 6 g Natriumcyanat in 45 ml Wasser zugetropft. Man rührt noch 1½ Stunden bei 50°, gießt auf 850 ml Wasser, nimmt in Äther auf und wäscht mit Wasser, 3n Salzsäure, Kaliumbicarbonatlösung und Wasser. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird der Äther abdestilliert und der Rückstand, 21 g gelbes zähes Öl, in 70 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (33 %) gelöst und 4 Stunden stehengelassen. Die ausgefallenen Kri-

stalle werden abfiltriert, mit Essigsäure/Äther (4:1) und Äther gewaschen und aus Äthylalkohol umkristallisiert. Man erhält das Hydrobromid des 1-Methyl-2-(4-ureido-benzyl)-hydrazins, Schmelzpunkt 140–142°.

Beispiel 27

18,9 g 1-Methyl-2-(4-amino-benzyl)-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin werden in 50 ml Alkohol gelöst, mit einem Äquivalent alkoholischer Salzsäure und 2,7 g Cyanamid versetzt und 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Hierauf wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit einem Äther/Methylenchlorid-Gemisch extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 18 g gelbes Öl, wird über Nacht bei Zimmertemperatur mit 60 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (33 %) geschüttelt. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und mit Essigsäure und Äther gewaschen. Man erhält das Dihydrobromid des 1-Methyl-2-(4-guanidino-benzyl)-hydrazins, Schmelzpunkt 122–125° (Zers.).

Beispiel 28

30 g 1-Methyl-2-(4-amino-benzyl)-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin werden wie in Beispiel 25 beschrieben mit 9 g Methansulfochlorid umgesetzt. Nach dem Eingießen in Wasser wird mit einem Gemisch von Äther und Methylenchlorid extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, 3n Salzsäure, Kaliumbicarbonatlösung und Wasser trocknet man mit Natriumsulfat und dampft ein. Der erhaltene Rückstand (35 g gelbes Öl) wird in 105 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (33 %) gelöst und 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden wie vorstehend beschrieben isoliert und gereinigt. Man erhält das 1-Methyl-2-[4-(methylsulfonylamino)-benzyl]-hydrazin-hydrobromid vom Schmelzpunkt 177–178°.

Beispiel 29

106,5 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid werden in 400 ml Diäthylenglykoldimethyläther gelöst und bei –75 bis –68° unter Rühren mit einer Suspension von 70 g Tri-tert-butoxy-lithiumaluminiumhydrid in 400 ml Diäthylenglykoldimethyläther innert 1½ Stunden versetzt. Nachdem alles dabei ist, läßt man innerhalb einer Stunde die Temperatur auf 0° steigen und versetzt dann mit 60 ml Wasser und 25,5 ml 3n Natronlauge. Nach weiteren 1½ Stunden gießt man auf viel Wasser, säuert mit Salzsäure an und nimmt den rohen Aldehyd in Äther auf. Die Ätherlösung wird dreimal mit 3n Salzsäure, zweimal mit Wasser, viermal mit Sodalösung und wieder dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt, wobei man 86,1 g rohen 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzaldehyd erhält. Zur Abspaltung der Carbobenzoxygruppen löst man obiges Produkt in etwa 40 ml Eisessig, gibt 280 ml einer 33 % igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig zu und läßt während 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, zuerst mit Eisessig, dann mit einem Gemisch von Eisessig und absolutem Äther gewaschen und im Exsiccator über Kaliumhydroxyd getrocknet. Man erhält etwa 42 g 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzaldehydhydrobromid, Schmelzpunkt 127 bis 132°.

Beispiel 30

52 g des nach Beispiel 21 bereiteten Kondensationsproduktes aus 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid und Furfurylamin werden in 300 ml Äthylalkohol in Gegenwart von 6 g Essigsäure und 1 g Platin hydriert, bis zwei Äquivalente Wasserstoff aufgenommen sind. Die vom Katalysator befreite Lösung wird eingedampft und der Rückstand in 150 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig gelöst und 3 Stunden stehengelassen. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert, mit Eisessig und Äther gewaschen und aus Methylalkohol/Acetonitril/Äther umkristallisiert. Das so erhaltene 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-tetrahydrofurfurylamid-dihydrobromid schmilzt bei 124–125°.

Beispiel 31

23,8 g des nach Beispiel 23 hergestellten

4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(2-hydroxy-äthyl)-amids

werden in 240 ml Methylalkohol gelöst und mit 5 g Palladiumkohle in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die Carbobenzoxy-Gruppen abhydriert sind. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand, 10,7 g fast farbloses Öl, wird in 20 ml Alkohol gelöst und mit einem Äquivalent 25%iger alkoholischer Salzsäure versetzt. Beim Verdünnen mit Acetonitril kristallisiert das Hydrochlorid des 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(2-hydroxyäthyl)-amids aus, das nach Umkristallisieren aus Alkohol/Acetonitril bei 150–152° schmilzt.

Beispiel 32

87,5 g 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-isopropylamid-hydrobromid (erhalten gemäß Beispiel 14) werden in 550 ml Wasser gelöst und mit 1000 ml Methylenchlorid versetzt. Unter Eiskühlung werden unter Rühren in Stickstoffatmosphäre portionenweise 1200 g Kaliumcarbonat eingetragen. Die Methylenchloridschicht wird abgetrennt und der wäßrige Brei noch dreimal mit je 500 ml Methylenchlorid in Stickstoffatmosphäre extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden im Vakuum eingedampft, wobei man 64 g freie Base erhält. Diese wird unter Stickstoff in 100 ml Methylalkohol gelöst und unter Eiskühlung mit 40 ml 45%iger methylalkoholischer Salzsäure versetzt, wobei sofort Kristallisation einsetzt. Die Kristalle werden abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert. Das so erhaltene Hydrochlorid des

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-isopropylamids

schmilzt bei 223–226°.

Beispiel 33

Eine Lösung von 15,5 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid in 50 ml Methylenchlorid wird unter Rühren zu einer Lösung von 2-(N-Carbobenzoxy-methylamino)-äthylamin in 50 ml Methylenchlorid und 3,5 g Triäthylamin gegeben. Man rührt 3 Stunden bei Zimmertemperatur und ½ Stunde bei 40°, gießt dann auf Wasser, trennt die Methylenchloridschicht ab und wäscht diese mit 1n Salzsäure und mit Wasser. Die Methylenchloridlösung wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand in 75 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig gelöst und 3 Stunden stehengelassen. Die ausgefallenen

Kristalle werden abfiltriert, mit Eisessig und Äther gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-[2-(methylamino)-äthyl]-amid-dihydrobromid,

Schmelzpunkt 166–168°.

Das verwendete 2-(N-Carbobenzoxy-methylamino)-äthylamin wird wie folgt hergestellt:

20 g 2-(Methylamino)-äthylamin werden in 100 ml absolutem Benzol unter Rühren mit 28,7 g Benzaldehyd versetzt. Das Gemisch erwärmt sich etwas und wird gelb. Das Benzol wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus einem Hickmann-Kolben bei vermindertem Druck destilliert. Nach einem kleinen Vorlauf siedet die gewünschte Fraktion bei 106–107°/13 mm. Es werden 29,8 g N-Benzyliden-N'-methyl-äthylendiamin als farbloses Öl erhalten, $n_D^{25} = 1,5452$, mit einem UV-Absorptionsmaximum bei 245 m μ . 25 g davon werden in 150 ml Methylenchlorid gelöst, mit 16,5 g Triäthylamin und dann unter Rühren und Kühlung im Eisbad mit 26,7 g Carbobenzoxychlorid in 100 ml Methylenchlorid versetzt, so daß die Temperatur 20° nicht übersteigt. Das Gemisch wird 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und dann mit 100 ml Wasser geschüttelt. Die Methylenchloridschicht wird dreimal mit Wasser ausgewaschen und im Vakuum eingedampft. Man erhält 43,8 g eines gelben Öls, das mit 100 ml Äther und 100 ml 6n Schwefelsäure 5 Stunden bei Zimmertemperatur gut gerührt wird. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird noch fünfmal mit je 30 ml Äther extrahiert und dann unter Kühlung im Eisbad mit 50 g festem Kaliumhydroxyd versetzt, wobei ein Öl ausfällt. Dieses wird mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird eingedampft und der Rückstand bei vermindertem Druck destilliert. Die gewünschte Fraktion siedet nach einem kleinen Vorlauf bei 105 bis 112°/0,04 mm als farbloses Öl, $n_D^{25} = 1,5355$, 13,2 g.

Beispiel 34

7,4 g Methylharnstoff, 46,7 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid, 8 g Pyridin und 200 ml Benzol werden vermischt und 8 Stunden unter Rühren gekocht. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser und extrahiert mit Äther/Methylenchlorid-Gemisch. Man wäscht den Extrakt mit Wasser, 1n Salzsäure und Wasser, trocknet ihn danach mit Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Methylalkohol. Die Kristalle werden abfiltriert und getrocknet. Das so erhaltene 1-Methyl-2-[4-(4-methyl-allophanoyl)-benzyl]-1,2-dicarbobenzoxy-hydrazin schmilzt bei 141 bis 143°. 25 g davon werden in 50 ml Eisessig gelöst und mit 100 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt. Nach 4stündigem Stehen werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, mit Eisessig und Äther gewaschen und aus Methylalkohol umkristallisiert. Man erhält so das 1-Methyl-2-[4-(4-methyl-allophanoyl)-benzyl]-hydrazin-hydrobromid, Schmelzpunkt 183–183,5°.

In analoger Weise erhält man:

1-Methyl-2-(4'-allophanoyl-benzyl)-hydrazin-hydrobromid, Schmelzpunkt 203–204°;

1-Methyl-2-[4'-(4"-äthyl-allophanoyl)-benzyl]-hydrazin-hydrobromid, Schmelzpunkt 193–194°;

1-Methyl-2-[4'-(4"-butyl-allophanoyl)-benzyl]-hydrazin-hydrobromid,
Schmelzpunkt 171–172°.

Beispiel 35

Eine Suspension von 21,5 g Natriumhydrid in 80 ml Dimethylformamid wird unter Rühren langsam mit einer Lösung von 281 g 1-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazin in 300 ml Dimethylformamid versetzt. Wenn die Wasserstoffentwicklung beendet ist, gibt man eine Lösung von 167 g 4-(Brommethyl)-benzonitril in 200 ml Dimethylformamid zu und heizt anschließend 1 Stunde auf 80°. Das Lösungsmittel wird nun im Vakuum weitgehend abdestilliert, der Rückstand wird mit Wasser verrieben und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Dibutyläther erhält man das 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzonitril vom Schmelzpunkt 68°.

43 g davon werden mit 50 ml Eisessig und 7,5 g tert. Butylalkohol vermischt. Unter Rühren und Eiskühlung werden bei 0–5° 5,6 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Dann wird das Eisbad entfernt und gerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist. Man läßt noch 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, gießt dann auf Eis, äthert aus und wäscht den Äther mit Wasser und 5 % iger Sodalösung neutral. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird der Äther abdestilliert. Der Rückstand (48 g) ist ein gelbes, dickflüssiges Öl und besteht aus 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-tert.-butylamid. Er wird in 150 ml einer 33 % igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig gelöst und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dabei kristallisiert ein Salz aus, das abfiltriert und mit Eisessig/Äther (4 : 1) und mit Äther gewaschen wird. Durch Umkristallisieren aus Methylalkohol/Acetonitril/Äther erhält man das

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-tert.-butylamid-hydrobromid,
Schmelzpunkt 200–201°.

Beispiel 36

21,5 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzonitril werden in 70 ml einer 33 % igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig gelöst und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Das so erhaltene 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzamid-hydrobromid schmilzt bei 173–175°.

Beispiel 37

15,8 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 6,2 g 2-Amino-1-butanol in 50 ml Methylenchlorid getropft. Man rührt noch 2 Stunden bei Zimmertemperatur und anschließend 30 Minuten bei 40° weiter und gibt dann 50 ml Wasser zu. Danach wird gemäß Beispiel 14 aufgearbeitet, wobei man ein schwach gelbes Glas erhält. Dieses wird in 200 ml Methylalkohol gelöst, mit 2 g 5 % iger Palladiumkohle in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, wobei in etwa 6 Stunden $\frac{2}{3}$ der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen werden. Man filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der farblose

Rückstand wird in 50 ml Methylalkohol gelöst und mit einer Lösung von 3,2 g wasserfreier Oxalsäure in 25 ml Methylalkohol versetzt. Durch Zusatz von etwas Äther fällt ein Salz aus, das aus Äthylalkohol/Acetonitril umkristallisiert wird. Das so erhaltene

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-[1-(hydroxymethyl)-propyl]-amid-oxalat
schmilzt bei 141–143° (Zers.).

Beispiel 38

15,8 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid werden in 50 ml trockenem Äther gelöst und in 30 Minuten unter Rühren zu einer Lösung von 3,3 g 2-Amino-2-methyl-1-propanol und 3,6 g wasserfreier Soda in 50 ml Wasser getropft. Man rührt über Nacht bei 0°, verdünnt das Gemisch mit 100 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid. Die vereinigten Methylenchlorid-extrakte werden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, und der Rückstand wird in 200 ml Methylalkohol gelöst und mit 2 g 5 % iger Palladiumkohle hydriert. Man erhält ein farbloses Glas, das gemäß Beispiel 37 in das Oxalsäuresalz übergeführt wird. Das kristalline Rohprodukt wird aus Methylalkohol/Acetonitril umkristallisiert und liefert 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(1,1-dimethyl-2-hydroxy-äthyl)-amid-oxalat als farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 160–162° (Zers.).

Beispiel 39

Das wie im vorangehenden Beispiel aus 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid und 2-Amino-2-methyl-1-propanol erhaltene Kondensationsprodukt ergibt bei der Spaltung mit Bromwasserstoff in Eisessig und anschließender Fällung mit Äther ein amorphes Produkt. Dieses wird in 50 ml Wasser gelöst, mit 300 ml Methylenchlorid versetzt und unter Kühlung im Eisbad in einer Stickstoffatmosphäre mit 150 g wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Nach gutem Umrühren wird die organische Phase abdekantiert und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 300 ml Methylenchlorid ausgezogen. Die vereinigten Methylenchlorid-extrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet, und das Lösungsmittel wird abgedampft. Den Rückstand löst man in 20 ml Äthylalkohol und versetzt sofort mit einer Lösung von 5 g wasserfreier Oxalsäure in 20 ml Äthylalkohol. Unter Zugabe von wenig Äther kristallisiert das Produkt aus, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 116–126° (Zers.) liefert. Es handelt sich um das Oxalat des 4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-(1,1-dimethyl-2-acetoxy-äthyl)-amids.

Beispiel 40

15,8 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoylchlorid werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und unter Rühren zu einer Suspension von 12,6 g 2-Hydroxy-3,3,3-Trichlor-propylamin in 150 ml Methylenchlorid getropft. Man rührt noch zwei Stunden bei Zimmertemperatur und anschließend 30 Minuten bei 40° weiter und versetzt dann mit 50 ml Wasser. Das Produkt wird gemäß Beispiel 14 aufgearbeitet und mit Bromwasserstoff in Eisessig gespalten. Man erhält ein kristallines Rohprodukt, das aus Äthylalkohol/Acetonitril/Äther umkristallisiert wird. Das so erhaltene

4-[(2-Methyl-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-
(2-hydroxy-3,3,3-trichlor-propyl)-amid-
hydrobromid

schmilzt bei 187–189° (Zers.).

Beispiel 41

6,4 g Phosphorpentachlorid werden in 100 ml trockenem Benzol suspendiert. Dazu gibt man unter Rühren eine Lösung von 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-isopropylamid in 50 ml trockenem Benzol. Nach 30 Minuten ist eine gelbe Lösung entstanden, die im Vakuum bei 60° eingedampft wird. Der Rückstand wird mit 1,8 g Isopropylamin in 50 ml trockenem Benzol versetzt und das Gemisch 2 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man ein gelbes Glas, das mit 80 ml einer 33 % igen Bromwasserstofflösung in Eisessig versetzt wird. Das Produkt löst sich nach kurzem Umrühren, und nach etwa 30 Minuten tritt Kristallisation ein. Nach einer Stunde Stehen bei Zimmertemperatur wird das feste Material abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert. Man erhält das 1-Methyl-2-[4-(N,N'-diisopropyl-amidino)-benzyl]-hydrazin-dihydrobromid als leicht hygroskopische, farblose Prismen vom Schmelzpunkt 128 bis 133° (Zers.).

Beispiel 42

55,5 g 1-Methyl-2-(4-amino-benzyl)-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazin werden in 250 ml absolutem Benzol gelöst und unter Rühren mit 14,5 g n-Butylisocyanat versetzt. Nun wird 5 Stunden auf 55° erhitzt und dann im Vakuum das Benzol abdestilliert. Der Rückstand wird in Äther gelöst, die Ätherlösung mit 3n Salzsäure und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 67 g dickflüssiges Öl, wird in 200 ml einer 33 % igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig gelöst, worauf bald Kristallisation einsetzt. Man läßt 2 Stunden stehen, filtriert die Kristalle ab, wäscht sie mit Eisessig/Äther (4:1) und mit Äther und kristallisiert sie aus Isopropylalkohol um. Das so erhaltene 1-Methyl-2-[4-(3-n-butyl-ureido)-benzyl]-hydrazin-hydrobromid schmilzt bei 168–169°.

In gleicher Weise, aber unter Verwendung von Isopropylisocyanat, erhält man:

1-Methyl-2-[4-(3-isopropyl-ureido)-benzyl]-
hydrazin-hydrobromid,

Schmelzpunkt 171–173°.

Beispiel 43

42 g 4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-methyl]-benzoesäure-azid, das in üblicher Weise aus

4-[(2-Methyl-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazino)-
methyl]-benzoylchlorid

und Natriumazid bereitete worden ist, werden in 170 ml Toluol so lange auf 100° erhitzt, bis die Stickstoffentwicklung beendet ist. Der durch Abdestillieren des Toluols im Vakuum erhaltene Rückstand wird aus Diäthyläther umkristallisiert. 18,8 g des so erhaltenen

1-Methyl-2-(4-isocyanato-benzyl)-1,2-dicarbobenzoxo-hydrazins

vom Schmelzpunkt 55–57° werden in 100 ml absolutem Benzol gelöst und unter Rühren bei 0–10° mit einer Lösung von 2,85 g 2-Hydroxy-äthylamin in 10 ml absolutem Benzol versetzt. Danach heizt man noch 5

Stunden auf 55°, worauf im Vakuum eingedampft wird. Der Rückstand wird in Äther/Methylenchlorid (2:1) gelöst, nacheinander mit 3n Salzsäure, gesättigter Kaliumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der durch Abdestillieren der Lösungsmittel erhaltene Rückstand wird in 300 ml Methylalkohol gelöst und mit Palladiumkohle in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die Carbobenzoxo-gruppen abgespalten sind. Nun gibt man ein Äquivalent alkoholische Salzsäure zu und dampft auf ein kleines Volumen ein. Dabei kristallisiert das Hydrochlorid des

1-Methyl-2-[4-[3-(2-hydroxy-äthyl)-ureido]-
benzyl]-hydrazins

aus, Schmelzpunkt 160–162°.

PATENTANSPRUCH I

Verfahren zur Herstellung von substituierten Hydrazinverbindungen der Formel



in der X einen mindestens einen Azo-, Amino-, Acyl-amino-, Ureido-, (Alkylsulfonyl)-amino-, Guanidino-, Amidino-, Aminoalkyl-, Nitro-, (2-Methylhydrazino)-methyl- oder einen gegebenenfalls funktionell abgewandelten Carboxyl-, den Cyano-, einen Acyl- oder Phenyl-Substituenten tragenden Phenylrest bedeutet, der zusätzlich auch Alkyl-, Trifluormethyl-, Halogen-, gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxyl- oder gegebenenfalls verätherte Mercapto-Substituenten tragen kann, dadurch gekennzeichnet, daß man Methylhydrazin, in welchem die Wasserstoffatome der Hydrazingruppe teilweise durch Schutzgruppen ersetzt sein können, mit einer den Rest $X-CH_2-$ abgebenden Verbindung aralkyliert oder daß man eine Verbindung der Formel



in der X' die für X angegebene Bedeutung hat oder einen mindestens durch eine Hydrazinomethylgruppe substituierten Phenylrest darstellt und die Wasserstoffatome der Hydrazingruppe teilweise durch Schutzgruppen ersetzt sein können, methyliert und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltenen Hydrazinverbindungen in Salze überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch I und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X einen durch eine Alkanoyl-, Aroyl-, Allophanoyl-, Sulfamoyl- oder Alkylsulfonylgruppe substituierten Phenylrest darstellt.

3. Verfahren nach Patentanspruch I und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X einen durch eine Carbamoylgruppe, insbesondere durch die (Hydroxyäthyl)-carbamoylgruppe substituierten Phenylrest darstellt.

4. Verfahren nach Patentanspruch I und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X einen durch eine Acylaminogruppe substituierten Phenylrest darstellt.

5. Verfahren nach Patentanspruch I und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X einen durch eine Amidogruppe substituierten Phenylrest darstellt.

6. Verfahren nach Patentanspruch I und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X einen

Phenylrest darstellt, der in o-Stellung zur Verknüpfungsstelle einen Methylhydrazinomethylrest trägt.

PATENTANSPRUCH II

Verwendung der nach Patentanspruch I erhaltenen Hydrazinverbindungen der Formel I, in der der Phenylrest mindestens durch eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxylgruppe substituiert ist zur Herstellung von Hydrazinverbindungen der Formel I, in der

der Phenylrest mindestens durch eine Carbamoylgruppe substituiert ist.

UNTERANSPRUCH

7. Verwendung von [(2-Methylhydrazino)-methyl]-benzoesäure und deren funktionellen Derivate, deren Hydrazingruppe durch Schutzgruppen substituiert ist, nach Patentanspruch II zur Herstellung von 1-Methyl-2-(carbamoyl-benzyl)-hydrazin.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft